

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-5750

(43) 公開日 平成11年(1999) 1月12日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

F I

A 6 1 K 45/00

A 6 1 K 45/00

9/08

9/08

V

31/445

31/445

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 3 頁)

(21) 出願番号 特願平10-112392

(22) 出願日 平成10年(1998) 4月22日

(31) 優先権主張番号 特願平9-107850

(32) 優先日 平 9 (1997) 4月24日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000002819

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田 3 丁目24番 1 号

(72) 発明者 奥平 一郎

東京都豊島区高田 3 丁目24番 1 号 大正製  
薬株式会社内

(72) 発明者 角田 健司

東京都豊島区高田 3 丁目24番 1 号 大正製  
薬株式会社内

(74) 代理人 弁理士 八田 幹雄 (外 3 名)

(54) 【発明の名称】 点眼剤

(57) 【要約】

【課題】 結膜炎の諸症状のうちでも、特に眼粘膜の充血症状に対する効果が高い点眼剤を提供する。

【解決手段】 血管収縮薬及びケトチフェン又はその塩類を配合してなる点眼剤である。有効成分の配合量は、前記血管収縮薬が0.0005～0.5重量%、前記ケトチフェン又はその塩類が0.005～1重量%であることが好ましい。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 血管収縮薬及びケトチフェン又はその塩類を配合してなる点眼剤。

【請求項2】 製剤全量に対する配合量が、血管収縮薬は0.0005～0.5重量%、ケトチフェン又はその塩類は0.005～1重量%である請求項1記載の点眼剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、点眼剤に関する。詳しくは、結膜炎の諸症状のうち特に眼粘膜の充血症状の軽減除去効果に優れた点眼剤である。

## 【0002】

【従来の技術】結膜炎は眼粘膜の炎症性疾患であり、その原因は細菌感染によるもの、ウイルス感染によるもの、アレルギーに起因するもの、外傷性のもの等多岐に亘っている。かかる結膜炎の治療には、原因療法としてはそれぞれの病因に合わせて、抗生物質や抗菌薬、抗アレルギー薬等の投与が行われる。しかし、本疾病にあっては、結膜充血、結膜下出血、結膜浮腫等の眼粘膜の充血症状を早期に軽減除去するための対症療法が、QOLの観点及び重篤な症状への移行を阻止する観点から治療上のポイントとされており、特に医薬品を開発する上においては重要な要素となる。

【0003】かかる対症療法としては、現在血管収縮薬、副腎皮質ホルモン薬等が用いられているが、これらの薬剤の投与のみでは、上記観点からみて決して十分な効果が得られているとはいえない。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、結膜炎の諸症状のうちでも、特に眼粘膜の充血症状に対する効果が高い点眼剤を提供することにある。

## 【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、前記目的の達成のために鋭意研究した結果、点眼剤の有効成分として血管収縮薬の他にケトチフェン又はその塩類を配合することにより、結膜炎による充血症状の軽減除去に対し劇的な効果があることを見だし、本発明を完成した。

【0006】すなわち、本発明は、血管収縮薬及びケトチフェン又はその塩類を配合してなる点眼剤である。

【0007】本発明はさらに、製剤全量に対する配合量が、前記血管収縮薬は0.0005～0.5重量%、前記ケトチフェン又はその塩類は0.005～1重量%である点眼剤である。

## 【0008】

【発明の実施の形態】本発明の点眼剤に用いる血管収縮薬としては、ナファゾリン、テトラヒドロゾリン、オキシメタゾリン、フェニレフリン、エフェドリン類、エビネフリン等及びこれらの塩類が挙げられ、前記塩類とし

ては、塩酸塩、硝酸塩等が挙げられる。これらは単独又は2種以上を組み合わせ用いることができる。

【0009】本発明の点眼剤の製剤全量に対する各有効成分の配合量は、血管収縮薬は0.0005～0.5重量%がよく、0.001～0.35重量%が特に好ましい。血管収縮薬が0.0005重量%未満では、十分な充血除去効果が得られず、0.5重量%を超えると作用に対する耐性が生じるので好ましくない。また、ケトチフェン又はその塩類は0.005～1重量%がよく、0.01～0.75重量%が特に好ましい。ケトチフェン又はその塩類の配合量が0.005重量%未満では、十分な抗アレルギー効果が得られず、1重量%を超えると眠気等の中枢神経系の副作用が生じる場合があるので好ましくない。

【0010】本発明においては、上記有効成分の他、必要に応じて他の抗アレルギー薬・抗ヒスタミン薬、局所麻酔薬、抗コリン薬、ステロイド性抗炎症薬、消炎酵素薬・消炎薬、殺菌薬、ビタミン類、生薬等を配合することができる。

【0011】本発明の点眼薬は、常法により固形状点眼薬又は液状点眼薬に調製することができる。製剤の調製に使用する添加剤としては、固形状点眼薬の場合結晶セルロースなどの賦形剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゼラチン、PVPなどの結合剤、ステアリン酸マグネシウム、硬化ヒマシ油、タルクなどの滑沢剤、防腐剤等があり、また液状点眼薬の場合界面活性剤、溶解補助剤、緩衝剤等、さらに保存剤、香料（メントール、カンフル等）、色素、防腐剤等を使用することができる。

【0012】本発明の点眼薬は通常、成人に対して1回当たり適量を1回ないし数回両眼に滴下、噴霧又は塗布することにより投与する。

## 【0013】

【実施例】実施例及び試験例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、下記の例に限定されるものではない。

## 【0014】実施例1

塩酸ナファゾリン	3mg
フマル酸ケトチフェン	25mg
グリチルリチン酸ジカリウム	300mg
塩酸リドカイン	250mg

上記の各成分及び分量を秤量し、常法により精製水100mlに溶解し製した。

## 【0015】実施例2

塩酸テトラヒドロゾリン	25mg
フマル酸ケトチフェン	50mg
ブレドニゾン	10mg
塩酸リドカイン	300mg

上記の各成分及び分量を秤量し、常法により精製水100mlに溶解し製した。

## 【0016】実施例3

塩酸テトラヒドロゾリン 25mg  
 フマル酸ケトチフェン 30mg  
 d1-マレイン酸クロルフェニラミン 25mg  
 プロピオン酸ベクロメタゾン 100mg  
 塩化リゾチーム 250mg  
 塩酸リドカイン 500mg  
 塩化ベンゼトニウム 20mg  
 上記の各成分及び分量を秤量し、常法により精製水100mlに溶解し製した。

## 【0017】実施例4

塩酸ナファゾリン 2.5mg  
 フマル酸ケトチフェン 25mg  
 d1-マレイン酸クロルフェニラミン 30mg  
 フルニソリド 50mg  
 臭化フルトロピウム 20mg  
 セラチオペプチダーゼ 100mg  
 塩酸リドカイン 500mg  
 上記の各成分及び分量を秤量し、常法により精製水100mlに溶解し製した。

## 【0018】実施例5

塩酸オキシメタゾリン 25mg  
 フマル酸ケトチフェン 40mg

テルフェナジン 50mg  
 プロピオン酸フルチカゾン 50mg  
 塩化リゾチーム 250mg  
 臭化イプラトロピウム 20mg  
 塩酸リドカイン 500mg  
 l-メントール 10mg  
 上記の各成分及び分量を秤量し、常法により精製水100mlに溶解し製した。

【0019】試験例〔配合製剤のウサギ眼粘膜充血反応に対する緩解作用〕

〈試験方法〉各群3匹のウサギを用いあらかじめ3.5%カプサイシン液1mlを点眼して眼粘膜の充血反応を惹起し、表1の処方(100ml中)に従い、それぞれ1mlの薬剤を点眼して点眼後1時間の時点における充血除去効果を比較した。

【0020】評価法としては、5点；非常に充血している、4点；かなり充血している、3点；はっきり充血している、2点；やや充血している、1点；充血しているが非常に弱い、0点；ほとんど充血していない、の6段階評価で行い、3匹間の平均値で比較した。

## 【0021】

【表1】

成分	A群 (%)	B群 (%)	C群 (%)	D群 (%)	E群 (%)	F群 (%)	G群 (%)	H群 (%)	I群 (%)
塩酸フェニレフリン	0.1	0.05	0.1	0.05	/	0.1	0.05	/	/
フマル酸ケトチフェン	0.05	0.05	/	/	0.05	/	/	/	/
マレイン酸クロルフェニラミン	/	/	/	/	/	0.05	0.05	0.05	/

【0022】〈試験結果〉結果を充血反応の程度評点として表2に示す。

## 【0023】

【表2】

	A群	B群	C群	D群	E群	F群	G群	H群	I群
充血症状程度評点	0.7	2.0	3.3	3.7	4.0	3.0	3.7	4.0	4.7

【0024】表2から明らかなように、眼粘膜充血反応に対する緩解作用は、A及びB群が他の群より著しく優っており、本発明の点眼薬が、血管収縮薬及びフマル酸ケトチフェンを単独で使用した場合、ならびに血管収縮薬と他の抗アレルギー薬を組み合わせした場合と比較して、眼粘膜充血症状の軽減除去作用において顕著な効果を有することがわかる。

## 【0025】

【発明の効果】本発明の点眼剤は、血管収縮薬及びケトチフェン又はその塩類を配合してなるので、結膜炎の諸

症状のうちでも特に眼粘膜の充血症状を著しく軽減除去する。

【0026】また、本発明の点眼剤は、さらに他の抗アレルギー薬・抗ヒスタミン薬、局所麻酔薬、抗コリン薬、ステロイド性抗炎症薬、消炎酵素薬・消炎薬、殺菌薬、ビタミン類及び生薬からなる群から選ばれる少なくとも1種の薬剤を配合することができるので、結膜炎の諸症状に合わせた処方薬や一般医薬品としての総合治療薬とすることができ、各種の結膜炎用対症療法剤として有用である。

(19) Japanese Patent Office (JP)

(12) Official Gazette for  
Unexamined Patents (A)

(11) Kokai Patent No. 11-5750

(43) Kokai Date: January 12, 1999

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:  
A 61 K 45/00  
9/08  
31/445

Identification No.:

FI:  
A 61 K 45/00  
9/08 V  
31/445

Request for Examination: Not Requested

Number of Claims: 2

OL

(Total of 3 Pages)

(21) Application No. 10-112392

(22) Filing Date: April 22, 1998

(31) Priority Claim No. JP Application  
No. 9-107850

(32) Priority Claim Date: April 24, 1997

(33) Priority Claim Country: Japan (JP)

(71) Applicant: 000002819

Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.

24-1, Takada 3 chome, Toyoshima-ku, Tokyo-to

(72) Inventors: Ichiro Okudaira

c/o Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.,

24-1, Takada 3 chome, Toyoshima-ku, Tokyo-to

Kenji Tsunoda

c/o Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.,

24-1, Takada 3 chome, Toyoshima-ku, Tokyo-to

(74) Agent: Kimiko Tada, Patent Attorney (and three others)

(54) [Title of the Invention]      **Ophthalmic**

(57) [Abstract]

**[Purpose]**      The purpose of the present invention is to provide an ophthalmic that is very effective against, of the many symptoms associated with conjunctivitis, hyperemia of the ocular mucous membranes in particular.

**[Means]**      The present invention is an ophthalmic that is obtained by combining a vasoconstrictor and ketotifen or a salt thereof. The amount of active ingredients that is added is 0.0005 to 0.5 wt% of the above-mentioned vasoconstrictor and 0.005 to 1 wt% of the above-mentioned ketotifen or salt thereof.

**[Claims]**

[Claim 1]      An ophthalmic that is obtained by combining a vasodilator and ketotifen or a salt thereof.

[Claim 2]      The ophthalmic according to claim 1, wherein the amounts added per total amount of pharmaceutical preparation are 0.0005 to 0.5 wt% of vasodilator and 0.005 to 1 wt% of ketotifen or salt thereof.

**[Detailed Description of the Invention]**

**[0001]**

**[Industrial Field of the Invention]**

The present invention pertains to an ophthalmic. In further detail, the present invention is an ophthalmic that has excellent alleviating and eliminating activity against, of the many symptoms of conjunctivitis, the symptoms of hyperemia of the ocular mucous membranes in particular.

**[0002]**

**[Prior Art]** Conjunctivitis is an inflammatory disorder of the ocular mucous membranes. The etiology of conjunctivitis is diverse; there are conjunctivitis due to viral infection, conjunctivitis induced by allergies, conjunctivitis associated with trauma, and the like. This conjunctivitis is treated etiologically by administration of antibiotics and antibacterial agents, anti-allergy medications, and the like to match the respective etiology. However, nosotropic therapy against this disorder for early alleviation and elimination of the symptoms of hyperemia of the ocular mucous membranes, including conjunctival hyperemia, sub-conjunctival hemorrhaging, and conjunctival edema, has become a therapeutic point in terms of the QOL and preventing transformation to severe symptoms, and it is particularly important in the development of drugs.

**[0003]**

Although vasoconstrictors, corticosteroids, and the like are currently being used for this nosotropic therapy, from the standpoints of QOL and preventing transformation to severe symptom, it cannot be said satisfactory results are always obtained by merely administering these drugs.

**[0004]**

**[Problems to be solved by the invention]** The purpose of the present invention is to provide an ophthalmic that is particularly effect against, of the many symptoms associated with conjunctivitis, the symptoms of hyperemia of the ocular mucous membranes.

**[0005]**

**[Means for solving problems]** As a result of performing intense studies to accomplish the above-mentioned goal, the inventors completed the present invention upon discovering that combining ketotifen or a salt thereof with other vasoconstrictors as the effective ingredients of an ophthalmic has a dramatic effect in terms of alleviating or eliminating the symptoms of hyperemia caused by conjunctivitis.

**[0006]** That is, the present invention is an ophthalmic that is obtained by combining vasoconstrictors and ketotifen or a salt thereof.

**[0007]** The present invention is further, an ophthalmic wherein the amounts added per total amount of pharmaceutical preparation are 0.0005 to 0.5 wt% of the above-mentioned vasoconstrictor and 0.005 to 1 wt% of the above-mentioned ketotifen or salt thereof.

**[0008]**

**[Embodiments of the invention]**

Naphazoline, tetrahydrozoline, oxymethazoline, phenylephrine, ephedrine, epinephrine, and the like, and salts thereof are cited as the vasoconstrictor used in the ophthalmic of the present invention. Hydrochlorides, nitrates, and the like are cited as the above-mentioned salts. These can be used alone or in combinations of two or more.

**[0009]**

With respect to the amount of each active ingredient that is added per the total amount of ophthalmic preparation of the present invention, 0.0005 to 0.5 wt%, particularly 0.001 to 0.35 wt%, of vasoconstrictor is preferred. Less than 0.0005 wt% of vasoconstrictor is undesirable because sufficient hyperemia-eliminating activity will not be obtained, while in excess of 0.5

wt% is undesirable because resistance to the effects of the vasoconstrictor will develop. The amount of ketotifen or salt thereof that is added should be 0.005 to 1 wt%, and 0.01 to 0.75 wt% is particularly preferred. Less than 0.005 wt% is undesirable as the amount of ketotifen or salt thereof that is added because sufficient anti-allergy activity will not be obtained, while in excess of 1 wt% is undesirable because there will be cases in which adverse reaction of the peripheral nervous system, such as drowsiness, will develop.

**[0010]** In addition to the above-mentioned active ingredients, other anti-allergy medications and antihistamines, local anesthetics, anticholinergics, steroidal anti-inflammatories, antiphlogistic enzymes and antiphlogistic drugs, bactericides, crude drugs, and the like can be added as needed.

**[0011]** The ophthalmic of the present invention can be a solid ophthalmic or a liquid ophthalmic prepared by conventional methods. The additives that are used to prepare the pharmaceutical preparation are fillers such as crystal cellulose; binders such as hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, gelatin, and polyvinyl pyrrolidone; lubricants such as magnesium stearate, hydrogenated castor oil, and talc; antiseptics; and the like in the case of a solid ophthalmic; and surfactants, dissolution auxiliary agents, buffers, preservatives, fragrances (menthol, camphor), coloring, antiseptics, and the like in the case of a liquid ophthalmic.

**[0012]** The ophthalmic of the present invention is usually administered as drops or by spraying or application, once or several times, to both eyes of adults in an appropriate dose per time.

**[0013]**

**[Examples]** The present invention will now be described in further detail by citing working examples and experimental examples, but it is not limited to these examples.

**[0014] Working Example 1**

Naphazoline hydrochloride	3 mg
Ketotifen fumarate	25 mg
Dipotassium glycyrrizate	300 mg
Lidocaine hydrochloride	250 mg

An ophthalmic was produced by weighing out each of the above-mentioned components and dissolving them in 100 ml of distilled water by ordinary methods.

**[0015] Working Example 2**

Tetrahydrozoline hydrochloride	25 mg
Ketotifen fumarate	50 mg
Prednisolone	10 mg
Lidocaine hydrochloride	300 mg

An ophthalmic was produced by weighing out each of the above-mentioned components and dissolving them in 100 ml of distilled water by ordinary methods.

**[0016] Working Example 3**

Tetrahydrozoline hydrochloride	25 mg
Ketotifen fumarate	30 mg
dl-Chlorpheniramine maleate	25 mg
Beclomethasone propionate	100 mg
Lysozyme hydrochloride	250 mg
Lidocaine hydrochloride	500 mg
Benzethonium hydrochloride	20 mg

An ophthalmic was produced by weighing out each of the above-mentioned components and dissolving them in 100 ml of distilled water by ordinary methods.

**[0017] Working Example 4**

Naphazoline hydrochloride	2.5 mg
Ketotifen fumarate	25 mg
dl-Chlorpheniramine maleate	30 mg
Flunisolide	50 mg
Flutropium bromide	20 mg
Serathiopeptidase	100 mg
Lidocaine hydrochloride	500 mg

An ophthalmic was produced by weighing out each of the above-mentioned components and dissolving them in 100 ml of distilled water by ordinary methods.

**[0018] Working Example 5**

Oxymethazoline hydrochloride	25 mg
Ketotifen fumarate	40 mg
Terfenadine	50 mg
Fluticasone propionate	50 mg
Lysozyme hydrochloride	250 mg
Ipratropium bromide	20 mg
Lidocaine hydrochloride	500 mg
l-Menthol	10 mg

An ophthalmic was produced by weighing out each of the above-mentioned components and dissolving them in 100 ml of distilled water by ordinary methods.

**[0019] Experimental example:** Alleviating effect of combination drug on hyperemic reaction of the ocular mucous membranes in rabbits

**<Experimental method>** A hyperemic reaction of the ocular mucous membranes was induced by pre-administration of 1 ml of 3.5% capsaicin eye drops to rabbits in groups of 3 rabbits. Then the rabbits were administered 1 ml of the ophthalmics that had been prepared in accordance with the compositions in Table 1 (in 100 ml of purified water). The hyperemia-alleviating activity one hour after administration was compared.

**[0020]** The hyperemia-alleviating activity was evaluated by the six ratings of 5 points: very hyperemic; 4 points: considerably hyperemic; 3 points: hyperemic; 2 points: somewhat hyperemic; 1 point: only very slightly hyperemic; and 0 points: virtually not hyperemic, and comparisons of the hyperemia-alleviating activity were based on the average of three rabbits.

**[0021]**  
**[Table 1]**

Group Component	Group A (%)	Group B (%)	Group C (%)	Group D (%)	Group E (%)	Group F (%)	Group G (%)	Group H (%)	Group I (%)
Phenylephrine hydrochloride	0.1	0.05	0.1	0.05	-	0.1	0.05	-	-
Ketotifen fumarate	0.05	0.05	-	-	0.05	-	-	-	-
Chlorpheniramine maleate	-	-	-	-	-	0.05	0.05	0.05	-

**[0022]****<Experimental Results>**

The results are shown in Table 2 as the rating of the extent of the hyperemic reaction.

**[0023]**

[Table 2]

	Group A	Group B	Group C	Group D	Group E	Group F	Group G	Group H	Group I
Rating of extent of hyperemic reaction	0.7	2.0	3.3	3.7	4.0	3.0	3.7	4.0	4.7

[0024] As is clear from Table 2, the alleviating activity against hyperemic reaction of the ocular mucous membrane is better in groups A and B than the other groups, and it is evident that when compared to the case where a vasoconstrictor or ketotifen fumarate is used alone, as well as the case where a vasoconstrictor is used in combination with another anti-allergy medication, the ophthalmic of the present invention has a distinct result in terms of its alleviating and eliminating activity against symptoms of hyperemia of the ocular mucous membranes.

[0025]

[Result of the invention] The ophthalmic of the present invention is a combination of a vasoconstrictor and ketotifen or a salt thereof and therefore, of the many symptoms associated with conjunctivitis, it clearly alleviates and eliminates the symptoms of hyperemia of the ocular mucous membranes in particular.

[0026] Moreover, at least one drug selected from other anti-allergy medications and antihistamines, local anesthetics, anticholinergics, steroidal anti-inflammatories, antiphlogistic enzymes and antiphlogistic drugs, bactericides, vitamins, and crude drugs can further be combined with the ophthalmic of the present invention to realize a prescription or over-the-counter multisymptom remedy that matches the many symptoms associated with conjunctivitis. Thus the present invention is useful for a variety of nosotropic agents for the treatment of conjunctivitis.